

Aus der 1. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität
München

Direktor: Professor Dr. J. Zander

ENDOMETRIUMHISTOLOGISCHE UND VAGINALCYTOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN WÄHREND DER EINWIRKUNG EINES
ZWEIPHASEN'OVULATIONSCHEMMERS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anton Weichenmeier

aus

München

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. R.Kaiser

Korreferent: Professor Dr. J.Zander

Dekan: Professor Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1972



I N H A L T

Seite:

A. Einleitung	2
B. Allgemeiner Teil	3
1. Die hormonale Ovulationshemmung	3
2. Mitoserate im Zyklusendometrium	4
3. Endometriumhistologie im Zyklus	
4. Vaginalcytologie im Zyklus	5
C. Methodik	6
1. Mitosezählung	
2. Endometriumbiopsie	
3. Vaginalcytologie	
D. Spezieller Teil	7
1. Chemische Struktur des Zweiphasenpräparates	
2. Mitoserate in den Endometriumdrüsen nach Verabreichung einer Östrogen-Gestagenkombination im Vergleich zum nor- malen Zyklus	8
3. Mitoserate in den Endometriumdrüsen nach Verabreichung eines Zweiphasen-Präparates	8
4. Scheidenabstrichuntersuchungen bei Anwendung von mono- phasischen Ovulationshemmern	15
5. Scheidenabstrichuntersuchungen bei Anwendung eines Zwei- phasenpräparates	15
E. Diskussion	31
F. Zusammenfassung	33
G. Literaturverzeichnis	34

Einleitung:

Im Rahmen der Weiterentwicklung der hormonalen Ovulationshemmung hat neben der konventionellen Einphasenmethode (Pincus, (20)) auch die Zweiphasenmethode eine zunehmende Bedeutung gewonnen. Seit 1963 sind Ovulationshemmer in der klinischen Erprobung, bei denen Östrogene und Östrogene + Gestagene in zwei Phasen verabfolgt werden. Die Einführung der Sequentialtherapie durch Goldzieher und Mitarbeiter (7) und Kaiser, R (13) erfolgte in dem Bestreben, einige Nebenwirkungen der klassischen Ovulationshemmer durch eine bessere Anpassung an die physiologischen Verhältnisse im Normalzyklus zu verringern.

Im Laufe der letzten Jahre wurde die Sequenztherapie vielfach modifiziert.

Diese Arbeit enthält Untersuchungsergebnisse über die Mitoserate des Endometriums und die Eosinophilie- bzw. Pyknoseindices im Vaginalepithel unter Einfluß des Zweiphasen-Ovulationshemmers-CG 527-, dessen Sequenz dem normalen Zyklus weitgehend angepaßt ist.

B. Allgemeiner Teil

1. Die hormonale Ovulationshemmung

Seit 1921 ist bekannt, daß die im Ovarium und in der Plazenta gebildeten und in die Blutbahn abgegebenen Östrogene und Progesteron die Ovulation unterdrücken können.

Bereits 1944 berichteten Bickenbach, W. und Paulicovics, (3) über eine Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron. Schon vorher hatte Massenbach, W. (16) aufgrund einer klinischen Beobachtung angenommen, daß eine anhaltende und früh im Zyklus einsetzende parenterale Progesteronbehandlung zu einer Hemmung der Ausschüttung von Gonadotropinen führt und auf diesem Wege eine Unterdrückung der Ovulation stattfindet.

Pincus, G. berichtete 1955, daß mit oralen Progesterongaben von täglich mindestens 300 mg vom 5. - 20. Zyklustag die Ovulation unterdrückt wird. Durch die Kombination von Östrogenen und Gestagenen gelang Pincus, G. dann neben der Ovulationsunterbrechung zwei bis drei Tage nach dem Absetzen der Tabletten die Auslösung von menstruationsähnlichen Blutungen. Die Empfängnisverhütung beruht bei dieser konventionellen Einphasentherapie auf Ovulationshemmung, sowie Endometrium- und Zervixschleimveränderungen.

Bei der seit 1963 eingeführten Zweiphasenmethode entfällt der Endometrium- und Zervixfaktor weitgehend; die Wirkung beruht damit ausschließlich auf der Ovulationshemmung.

Im Vergleich zur Kombinations- oder Einphasenmethode verringert die relativ kurze Zeit der Gestagenverabreichung die Häufigkeit von Nebenwirkungen (Richter, R.H.H. (22)). Das Endometrium wird im Gegensatz zur Kombinationsmethode zyklusähnlicher aufgebaut.

Fettig, O. Hillemanns, H.G. (6), Breckwoldt, M. (4).

Das zyklische Endometrium

a. Die Mitoserate im Zyklusendometrium

Das Gewebe des Organismus wächst und regeneriert sich durch mitotische Zellteilungen. Die wichtigsten Vorgänge der Mitose spielen sich an den Chromosomen ab.

Man teilt den Mitoseablauf in 5 Phasen ein: Pro-, Meta-, Ana-, Telo-, und Rekonstruktionsphase .

Die zyklische Schwankung der Mitoserate ist seit Marchand, F. (16) bekannt. Mit zunehmender Schleimhautproliferation in der ersten Zyklushälfte steigt die Zahl der Mitosen sowohl in den Drüsen, als auch in den Stromazellen an.

Die Angaben von Schröder, R. (25) und Baniecki, H. (2) stimmen darin überein, daß die Zahl der Mitosen bis zum Beginn der Sekretionsphase zu- und dann langsam abnimmt.

Ahrens, C.A. und Prinz, G. (1) finden im normalen Endometrium die ersten Mitosen am 6. Tag post menstruationem, beschreiben dann einen raschen Anstieg an den folgenden Zyklustagen und ein langsames Absinken in der Sekretionsphase bis auf zwei und weniger Mitosen.

b. Endometriaufbau im Zyklus

Epithel- und Bindegewebe des Endometriums sind phasischen Veränderungen unterworfen. Der ständige Wechsel in Aufbau, Form und Funktion der Schleimhaut ist notwendig, damit alle 4 Wochen die Voraussetzungen für die Einnistung eines durch Follikelsprung freigewordenen und befruchteten Eies gegeben sind. Bleibt die Befruchtung aus, so zerfällt die für diesen Zweck vorbereitete Schleimhaut und wird mit Blutung abgestoßen.

Man unterteilt das Intermenstruum, die Zeitspanne zwischen zwei Regelblutungen, in die Wachstums- oder Proliferationsphase und in die Sekretionsphase.

Während der Proliferationsphase vom 5. bis etwa 13. Zyklustag nimmt das Dickenwachstum der Schleimhaut zu, das Längenwachstum der Drüsen führt zu einer Schlingelung besonders der Drüsenkörper. Mit dem 16. Tag des Zyklus etwa tritt die Schleimhaut in die Sekretionsphase ein. Die Oberflächen und Drüsenepithelzellen enthalten Glykogen und sondern reichlich Sekrete ab. Die Schlingelung der Drüsenkörper wird stärker, sie verlaufen "korkzieherartig".

Die Zahl der Spiralarterien im Stroma nimmt zu. Im Zustand der Sekretion ist die Schleimhaut fähig, ein befruchtetes Ei zu ernähren.

c. Vaginalcytologisches Bild des Zyklus

Die zyklischen Veränderungen der Vaginalschleimhaut zeigen sich im schwankenden Glykogensengehalt, sowie im unterschiedlichen Aufbau der Zellagen.

Am Vaginalepithel unterscheidet man während des Zyklus 3 Phasen:

1. Die Phase vom Ende der Menstruation bis zum Follikelsprung, wobei die Menge des intrazellulären Glykogens zunimmt.
2. Die regressive Phase vom Follikelsprung bis zum Beginn der Menstruation mit Abstoßung der glykogenhaltigen Superfizialzellen.
3. Die menstruelle Phase mit weiterer Abnahme der Kernpyknosen.

Der Vaginalabstrich, nach Papanicolaou gefärbt, zeigt in den verschiedenen Phasen charakteristische Befunde der Vaginalepithelzellen. Das Scheidenepithel reagiert schon auf kleinste Östrogenmengen empfindlicher als das Endometrium.

Eine hohe Östrogenaktivität liegt vor, wenn sich im Scheidenabstrich überwiegend isoliert liegende Oberflächenzellen finden, d.h. Zellen, die sich einmal durch einen pyknotischen Kern infolge Schrumpfung und Verdichtung = Karyopyknose, auszeichnen, zum andern zum andern färbt sich das Cytoplasma meist eosinophil an.

Bei zusätzlicher Gestagenwirkung baut sich das Vaginalepithel nur bis zur Intermediärschicht auf. Führt man Frauen, deren Scheidenepithel bis zur Oberflächenzellschicht durch Östrogene aufgebaut ist, Gestagene zu, so setzt eine Massenabschilferung der Oberflächenzellagen ein. Infolgedessen findet man in der postovulatorischen Phase nur wenige Oberflächenzellen, dafür mehr cyanophile Intermediärzellen in Gruppenbildung.

Im normalen 28 tägigen Zyklus bestimmte Pundel, J.P. (21) den Karyopyknoseindex und den Eosinophilieindex. Dabei fand er für die Ovulationsphase Karyopyknose-Indices von etwa 60-90 % und Eosinophilie-Indices von 50-70 % gegenüber 15-78 %, bzw. 5-50 % für die früheren oder späteren Phasen.

Methodik:

1. Bestimmung der Mitoserate

In der vorliegenden Arbeit wurde die Mitoserate in 2000 Drüsenzellen bestimmt.

2. Endometriumbiopsie

Zur Gewinnung der histologischen Präparate wurden teilweise Strichkürettagen, teilweise Vollabrasiones durchgeführt. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxin-Eosin. Die Kerne färben sich dabei blau, das Plasma rot.

3. Vaginalcytologie

Die Scheidenabstriche wurden nach Papanicolaou gefärbt und der Anteil der pyknotischen Kerne und der eosinophilen Zellen von je 200 Zellen ausgezählt. Als pyknotisch galten bei der Bestimmung des Karyopyknose-Index Kerne, die eine Größe von 6μ und eine Chromatinverdichtung aufwiesen. Die Kerne wurden mit dem Okularmikrometer ausgemessen. Sie zeichnen sich aus durch eine polygonale Form mit scharf begrenzten Zellrändern, die unregelmäßig umrissen und eingekerbt sein können. Die Kerne sind tiefschwarz bis dunkelviolett gefärbt, ohne erkennbare Struktur.

Der Eosinophilie-Index errechnete sich aus dem Anteil der eosinophilen großen Intermediärzellen und aus dem Anteil der eosinophilen Zellen unter den Superfizialzellen. Als Superfizialzellen wurden die Zellen bezeichnet, die einen pyknotischen Kern aufwiesen. Die großen Intermediärzellen gleichen in ihrer Form fast völlig den Superfizialzellen. Sie unterscheiden sich nur durch einen bläschenförmigen Kern, mit meist feiner Strukturierung. Die eosinophilen Superfizialzellen mit pyknotischem Kern sind Ausdruck höchsten Reifungsgrades des Epithels.

Spezieller Teil:1. Präparat

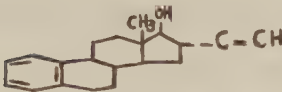
Das Zweiphasen-Präparat weist eine Sequenz von 11 und 10 auf, d.h. in den ersten 11 Tagen wird allein das Östrogen -Mestranol-, ein 3-Methyläther des Äthinyl-Östradiols, in einer Dosierung von 100 μ pro die verwendet und in den letzten 10 Tagen zusätzlich das Gestagen Chlormadinonacetat in einer Dosierung von 2 mg pro die.

7 Placebotabletten gewährleisten ein konstantes Intervall von der letzten Hormontablette bis zur ersten Hormontablette am 5. Zyklus-tag. Dadurch werden Einnahmefehler vermieden.

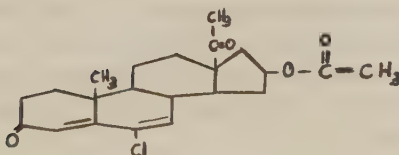
Das Östrogen bewirkt den Proliferationszustand des Endometriums, während das in den letzten 10 Tagen zusätzlich verwendete Gestagen das proliferativ aufgebaute Endometrium in die Sekretionsphase überführt.

Mestranol, Östrogenanteil

17 α -Äthinylöstradiol-3-methyl-äther

Chlormadinonacetat, Gestagenanteil

6 Chlor Δ^6 dehydro-17-acetoxy-progesteron



2. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen im normalen Zyklus Abb.Nr. 1

An 25 Präparaten von Endometrien mit bekanntem Zyklus wurden die Mitosen in 2000 Drüsenepithelzellen gezählt.

Dabei stieg die Mitoserate vom 5. Zyklustag bis zum 9. auf 25 Mitosen an. Um den 11. bzw. 12. Tag waren durchschnittlich nur noch 12-13 Mitosen vorhanden, die sich dann vom 14. auf den 16. Tag auf etwa 6 Mitosen verringerten.

3. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen nach Verabreichung eines Einphasenpräparates (Anovlar) Abb.Nr. 1

Nach postmenstrueller Applikation der Östrogen-Progestagen-Kombination ab 5. Tag p.m. wurden die Drüsenmitosen in 10 Fällen ausgezählt. Am 7. Zyklustag war die maximale Quote von 12 Mitosen nachweisbar; bis zum 16. sank die Zahl auf Null ab.

4. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen unter Einwirkung von CG 527 Abb.Nr. 1

79 Frauen, die für die Untersuchungen herangezogen wurden, wurden nach dem Funktionszustand des Zyklus in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 : vollwertige Ovarialfunktion

Gruppe 2 : Corpus luteum Insuffizienz

Gruppe 3 : anovulatorische Ovarfunktion

Gruppe 4 : Amenorrhoeen

Nach den Auszählungen der Mitosen pro 2000 Drüsenzellen ergab sich folgende Verteilung auf die 4 Gruppen:

Die Gruppe 1 setzte sich aus 56 Frauen zusammen.

Am 9. und 10. Zyklustag wurden die Maxima von 8, 16 und 11 Mitosen gezählt. Bis zum 15. Tag, dem letzten der alleinigen Mestranoleinnahme waren es im Durchschnitt 4 Mitosen. Die zweite Zyklushälfte brachte überwiegend Null-Werte. Vom 16. bis zum 19. Zyklustag waren noch durchschnittlich 2,5 Mitosen zu finden. In den folgenden Tagen fehlten diese z.T. ganz. Vereinzelt wurden jedoch am 23. Tag noch 7 Mitosen und am 24. noch 3 Mitosen gezählt.

11 Frauen mit Corpus luteum Insuffizienz zeigten ein ähnliches Bild, wenngleich das Maximum der Mitoserate am 12. Tag nur bei 12 Mitosen lag. Am 14. und 15. Zyklustag waren nur noch je 4 Mitosen vorhanden. Die Zahl blieb dann vom 18. bis 20. Tag in etwa konstant, um dann am 26. auf Null abzufallen.

Zu der Gruppe 3 zählten 2 Frauen mit anovulatorischer Ovarialfunktion. Die Mitoserate stieg zwischen dem 11. und 12. Tag auf 12 Mitosen an und fiel dann am 14. Tag auf 3 ab.

Bei 10 Patientinnen, die eine Amenorrhoe hatten, ergab die Mitose-zählung folgende Werte:

8. Tag 11, 15. Tag 4 Mitosen

Die zweite Zyklushälfte wies mit einem Durchschnittswert von 0,6 Mitosen eine niedrige Mitoserate auf.

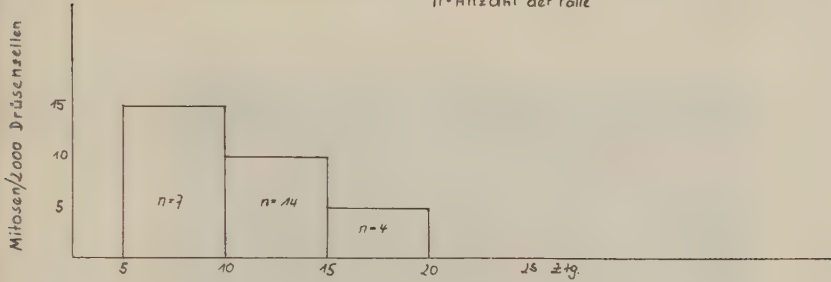
Auf der Tabelle 1 sind die Mitosezahlen an den einzelnen Zyklus-tagen eingetragen.

Tab.1 : Die Mitosezahl an den einzelnen Zyklustagen unter der
Einwirkung von CG 527

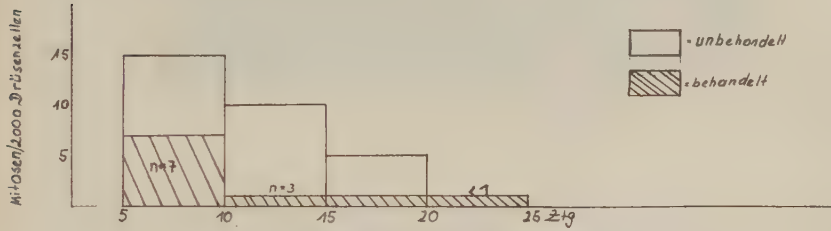
Zyklustag	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Mitosen/ 2000 Drü- senzellen																	1	1			
Gruppe 1						5										7			o		
n= 56		16			6		1		4		2			o	o	o	o	o	1		
	8	11		4	1	6	5	4	o	5	3	2	o	1	o	1	o	o	o	o	o
Mitosen/ 2000 Drü- senzellen																					
Gruppe 2																			o		
n= 11											5								o		
		12					4	4			3	2	4			1			o		
Mitosen/ 2000 Drü- senzellen																					
Gruppe 3																					
n= 2					12		3														
Mitosen/ 2000 Drü- senzellen																					
Gruppe 4																					
n=10	11						4			1	o	4		o	o		o	o	o		

1. Mitosen im Zyklusendometrium

n = Anzahl der Fälle

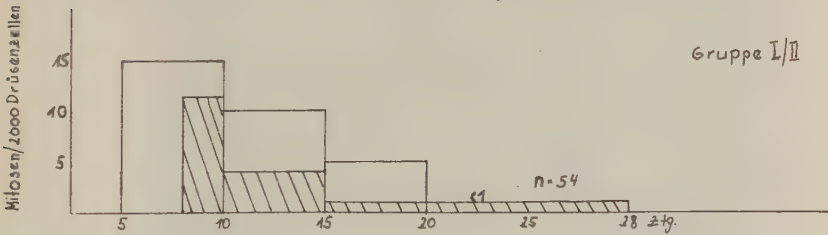


2. Mitosen im Endometrium unter Östrogen-Progestogeneinfluß zur Ovulationshemmung



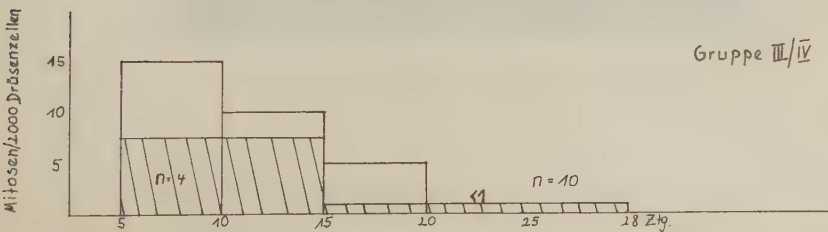
3. Mitosen im Endometrium unter Einwirkung des Zweiphasenpräparates CG 527

Gruppe I/II



4. Mitosen im Endometrium unter Einwirkung des Zweiphasenpräparates CG 527

Gruppe III/IV



Histologische Bilder von Endometriumbiopsien unter
Einwirkung von CG 527

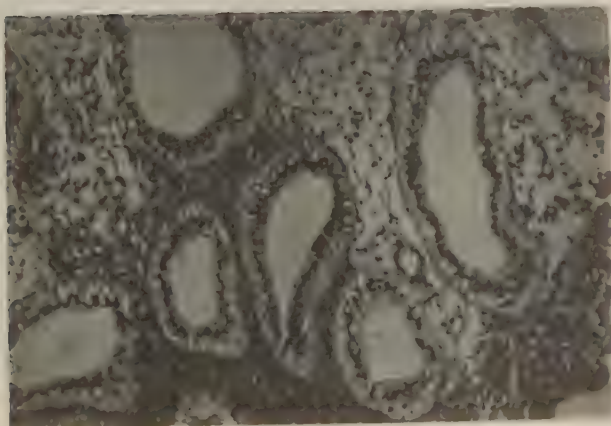
- | | |
|---|--|
| 1. Fall
Abb. 2a
Praep. N.
261/69 | a) Das Endometriumstückchen, am 22. Zyklustag entnommen, zeigt ein aufgelockertes retikuläres Stroma und geschlängelte Drüsen. Der Grad der sekretorischen Umwandlung ist als regelrecht zu bezeichnen. |
| 2. Fall
Abb. 2b
Praep. N.
95/67 | b) Der histologische Schnitt des Endometriums bietet am 23. Zyklustag ein Bild mit sekretorisch umgewandelten Drüsen, die teils basale, teils lumenwärts gerichtete Sekretvakuolen aufweisen. Die sekretorische Transformation entspricht dem 19. Tag eines ovulatorischen 4wöchigen Spontanzklus. |
| 3. Fall
Abb. 3a
Praep. N.
413/69 | c) Der 13. Zyklustag zeigt ein regelrecht proliferierendes Endometrium. Die Drüsenlumina sind eng mit zahlreichen Mitosen. |
| 4. Fall
Abb. 3b
Praep. N.
268/69 | d) Die Endometriumlamelle mit angedeutet hyperplastischen und funktionslosen Drüsen weist am 16. Zyklustag an wenigen Stellen eine mäßige sekretorische Aktivität auf. Das Endometrium sezerniert ungleichmäßig und mangelhaft. |

a)



Präp.Nr. 261/69 22 Ztg.

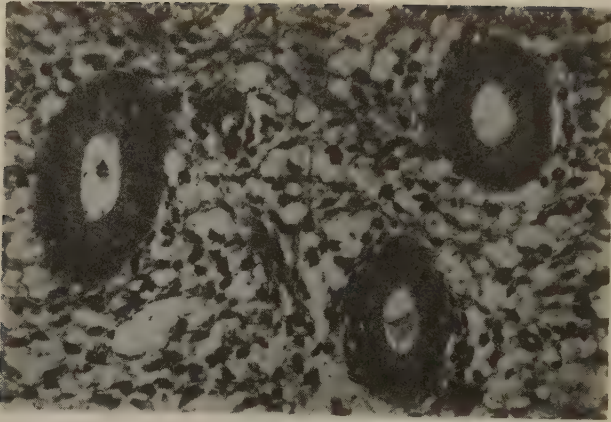
b)



Präp.Nr. 95/67 23 Ztg.

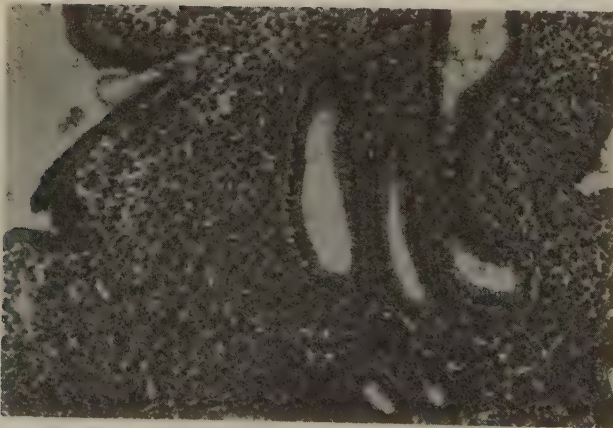
Abb.Nr. 3

a)



Präp.Nr. 413/69 13 Ztg.

b)



Präp.Nr. 268/69 26 Ztg.

Scheidenabstrichuntersuchungen bei der Anwendung von monophasischen Ovulationshemmern.

In dieser Untersuchungsreihe wurden 60 Scheidenabstrichpräparate von Patientinnen ausgewertet, die SH 850 (Eugynon) und SH 851 (Gynovlar) erhalten hatten.

Bei der Anwendung von SH 850 lag der Karyopyknose-Index in Zyklusmitte bei knapp 30 % und der Eosinophilie-Index bei ca. 15 %.

Bei der Behandlung mit SH 851 lag der Pyknose-Index bei ca. 40 %, der Eosinophilie-Index bei 40 %.

Fast alle Kornifikationswerte lagen also deutlich unter dem Bereich, der für die Ovulationsphase nach Fundel typisch ist.

Scheidenabstrichuntersuchungen bei der Anwendung des Zweiphasenpräparates: CG 527

Bei der Auswertung der Scheidenabstrichuntersuchungen wurden die ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen zusammengefaßt.

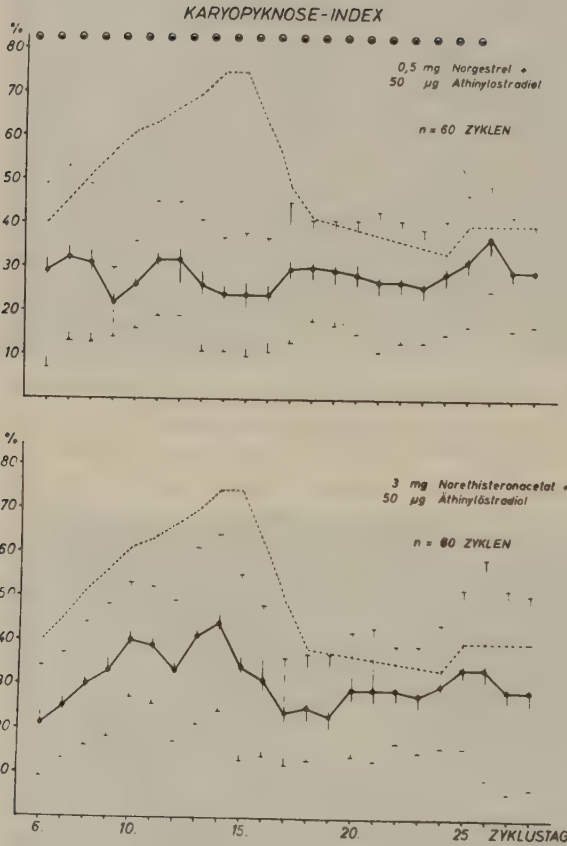
Zunächst zeigte sich ein steileres Ansteigen der Eosinophilie-Indices gegenüber der Normkurve bis zum 11. Zyklustag (Abb.Nr.6). Hier wurde das Maximum von 33 % erreicht. Dann verlief die Kurve bis zum 15. Tag in etwa derselben Höhe weiter. Mit dem Einsetzen der Gestagenkomponente am 16. Zyklustag fielen die Eosinophilie-Werte auf 29 % ab, übertrafen am 19. Tag mit 27 % das Niveau der Normkurve, fielen bis zum 21. Tag auf 16 % ab und stiegen dann gegen Zyklusende leicht an. Am 26. Tag lagen die Werte mit 19 % im selben Bereich wie die Normkurve.

Die Pyknose-Indices zeigen einen ähnlichen Verlauf (Abb.Nr.7).

Vom 7. bis 10. Zyklustag stiegen die Werte des Hemmzyklus auf 51 % an, die der Normkurve auf 63 %.

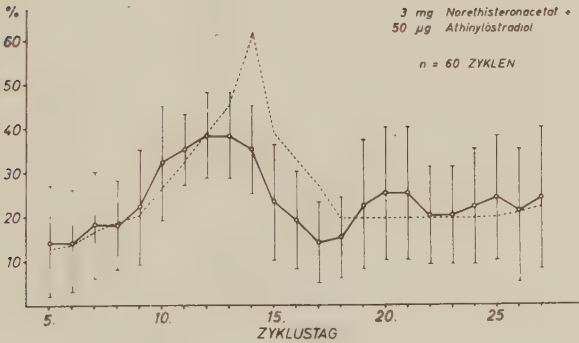
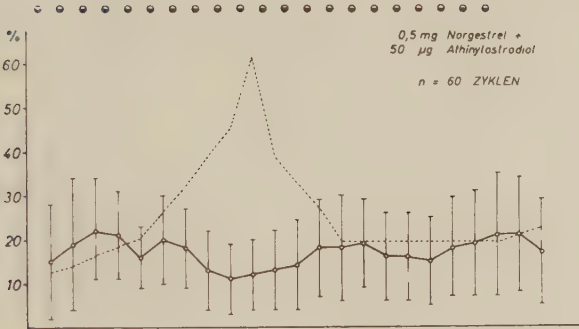
Während die Normkurve am 14./15. Tag ein Maximum von 74 % erreichte, stiegen die Pyknosewerte des Hemmzyklus gegen die Zyklusmitte hin auf ungefähr 48 % an. In der zweiten Hälfte waren die mittleren Pyknosewerte des mit CG 527 behandelten Zyklus am 18. Tag mit 44 % identisch mit denen des Normzyklus von 43 %.

Bis zum 27. Tag sanken die Pyknose-Indices bis auf 24 % ab, die der Normkurve lagen bei 45 %.



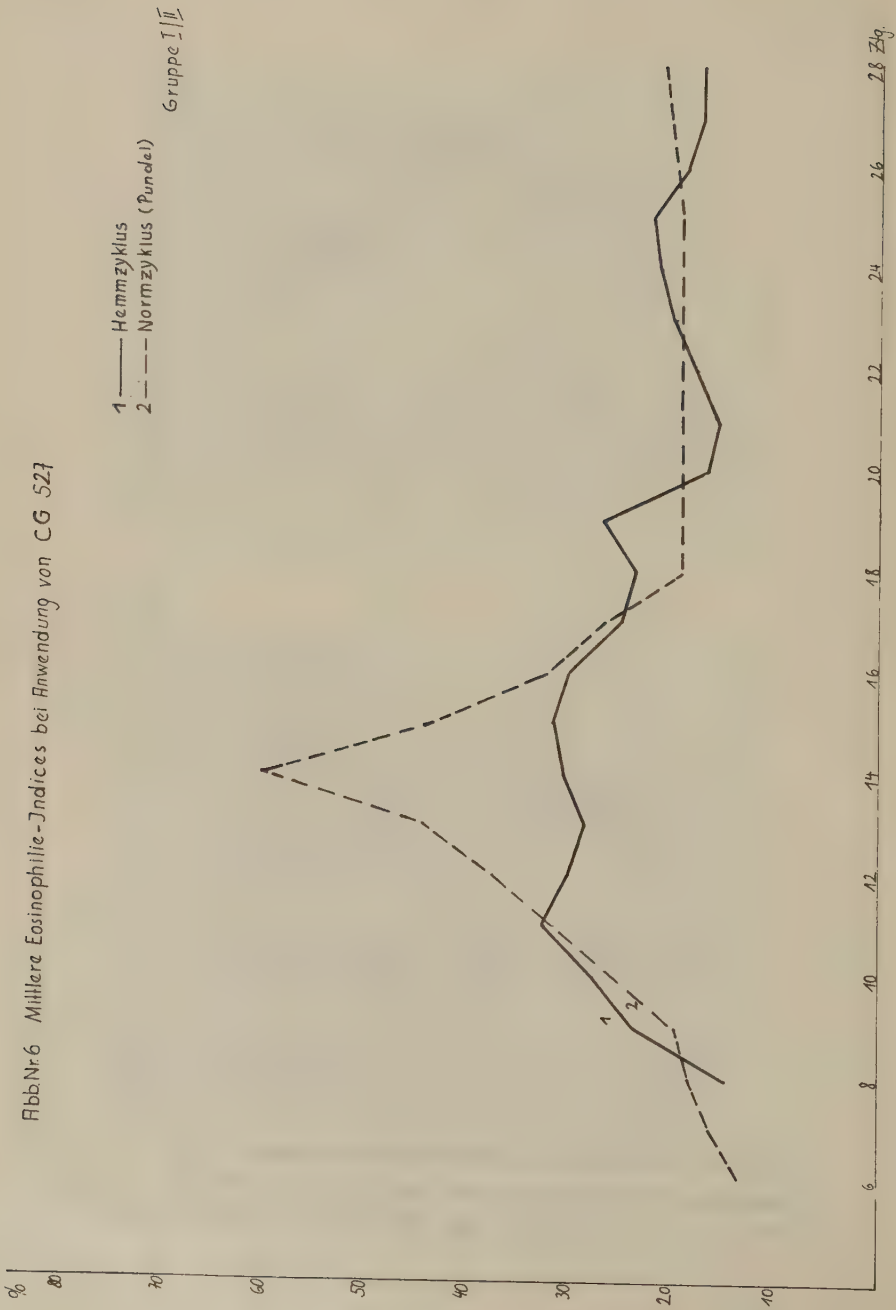
Mittlere Karyopyknose-Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von SH 850 bzw. 851 im Verhältnis zur Normalkurve (Punkt ----)

EOSINOPHILIE-INDEX



Mittlere Eosinophilie-Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von SH 850 bzw. 851 im Verhältnis zur Normalkurve (Pundel ----)

Abb.Nr.6 Mittlere Eosinophilie-Indices bei Anwendung von CG 523





Statistische Auswertung

In der graphischen Darstellung der Abb.Nr. 8/9 der Gruppe 1+2 und der Abb.Nr. 10/11 der Gruppe 3+4 sind die Durchschnittswerte der Eosinophilie- bzw. Pyknose-Indices eingetragen.

Zur Glättung der Kurven wurden die Werte von jeweils 3 aufeinanderfolgenden Tagen zusammengezogen. Dieses Verfahren ist berechtigt, da wegen des unterschiedlichen Einnahmebeginns Behandlungstage und Zyklustage nicht in allen Fällen übereinstimmen.

Ebenso wurden zur Berechnung der Streuung

$$S^2 = \frac{1}{N-1} \sum_i (x - \bar{x})^2$$

die Werte von 3 aufeinanderfolgenden Tagen benutzt. Dabei sind:

n : Zahl der Meßwerte

$\bar{x}$: Mittelwerte, gemittelt über 3 Tage

x_i : Die einzelnen Meßwerte

Mittlere Eosinophilie- und Karyopyknose-Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von CG 527 (Abb.Nr.8/9)

Unter der Einwirkung von CG 527 wurden am 8. Zyklustag Eosinophilie-Werte von 0 % bis 30 %, am 14. Zyklustag von 10 % bis 52 % und am 26. Tag von 8 % bis 34 % gefunden.

Die Pyknose-Werte lagen am 8. Tag zwischen 7 % und 31 %, am 14. Tag zwischen 30 % und 75 % und am 26. Tag zwischen 9 % und 42 %.

Beide Kurven zeigen eine starke Streuung der Meßwerte, ihr Verlauf ist wellenförmig mit wenig überschießenden Werten.

Mittlere Eosinophilie- und Karyopyknose-Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von CG 527 (Abb.Nr.10/11)

Die von 80 Frauen mit anovulatorischer Funktion angefertigten Scheidenabstrichpräparate ergaben folgendes Bild:

Ein Maximum der Eosinophilie-Werte mit 75 % war am 12. Tag mit einem gleichzeitigen Minimum von 13 % zu verzeichnen.

Mit dem 16. Tag sanken die maximalen Eosinophilie-Werte auf 36 % ab, stiegen bis zum 20. auf 48 % an und fielen dann am 24. wieder auf 14 % ab. Die Minima-Werte fielen dabei teils auf Werte unter 10 %.

Abb. Nr. 8 Mittlere Eosinophilie-Indizes mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von CG 527

Gruppe I/II

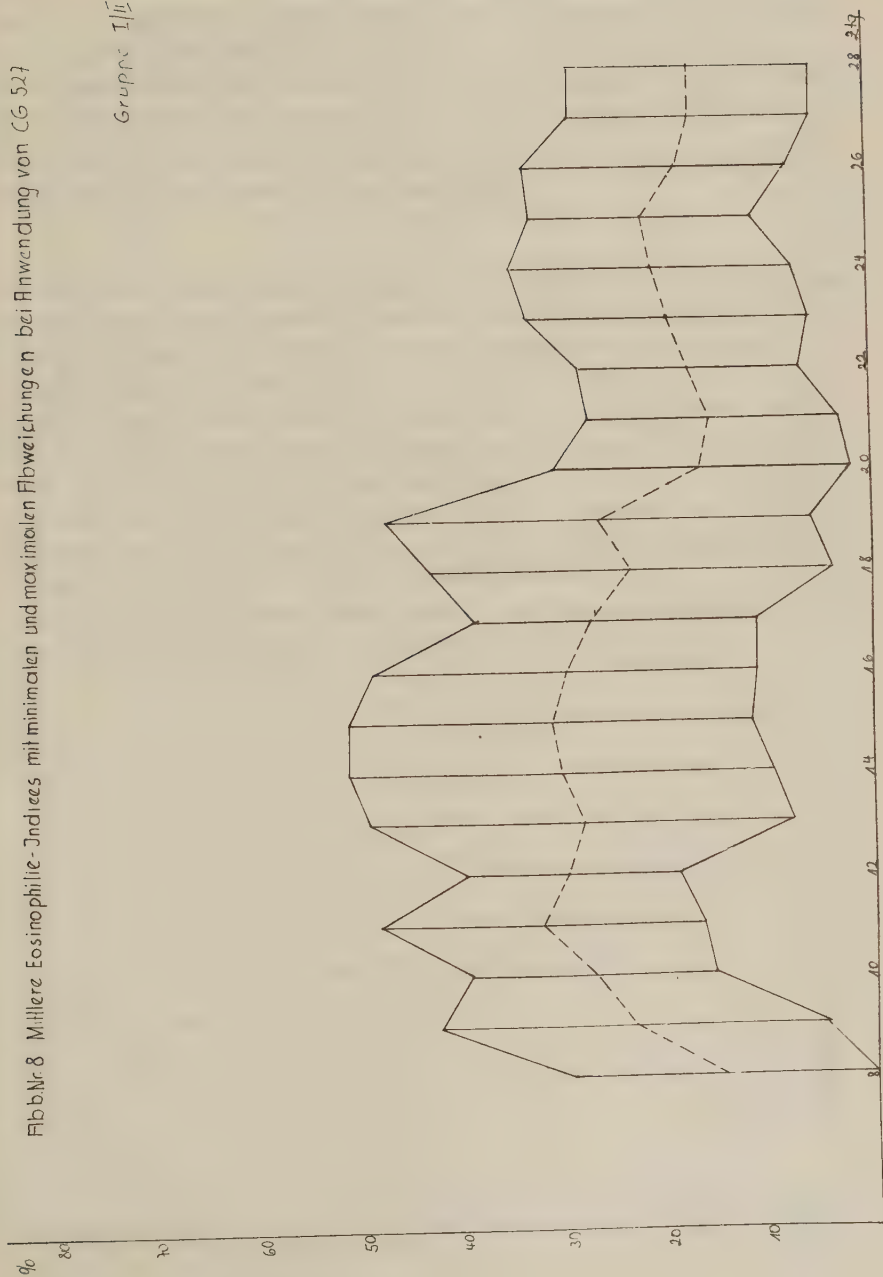
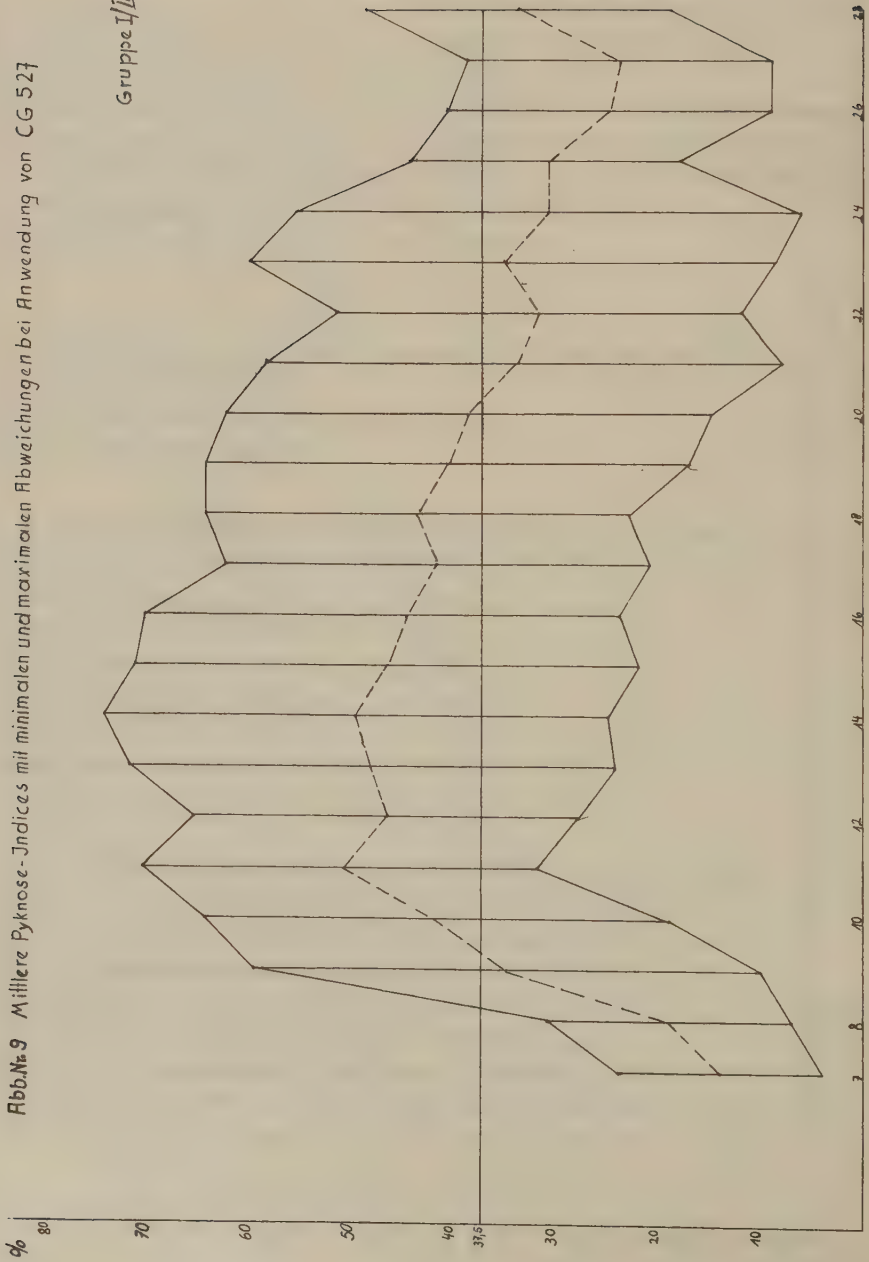


Abb. Nr. 9 Mittlere Pyknose-Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von CG 527

Gruppe I/II



Die Pyknose-Werte zeigten einen etwas gleichmäßigeren Verlauf, als die Eosinophilie-Werte. Hier war ein Maximum am 12. Tag mit 65% zu erkennen. Nach dem 15. fielen die Maxima-Werte bis auf 16% -am 22.Tag- ab, stiegen jedoch zwischendurch bis auf 42% am 20. Zyklustag an. Die Minima-Werte bewegten sich dabei an der Nullgrenze. Die Differenz zwischen maximaler und minimaler Abweichung war in beiden Fällen sehr groß.

In den Abb. 12/13 errechnete sich der Eosinophilie-Index aus dem Anteil der eosinophilen Zellen unter den Superfizialzellen. Als Superfizialzellen wurden die Zellen bezeichnet, die einen pyknotischen Kern aufwiesen.

Als pyknotische Kerne wurden Kerne bezeichnet, die einen Durchmesser von 5μ und Chromatinverdichtung zeigten. Die Kerne wurden mit dem Okularmikrometer ausgemessen.

Von insgesamt 200 Präparaten der Gruppe 1/2 wurden je 200 Zellen ausgezählt, der Eosinophilie- und Pyknose-Index berechnet und deren Mittelwerte in einer Kurve aufgetragen.

Die Mittelwerte dieser Kurven wiesen im Verhältnis zu den Kurven der Abb. 8/9 ein um etwa 40% niedrigeres Niveau auf.

Abb. Nr. 10 Mittlere Eosinophilie-Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von CG 527.

Gruppe III/IV

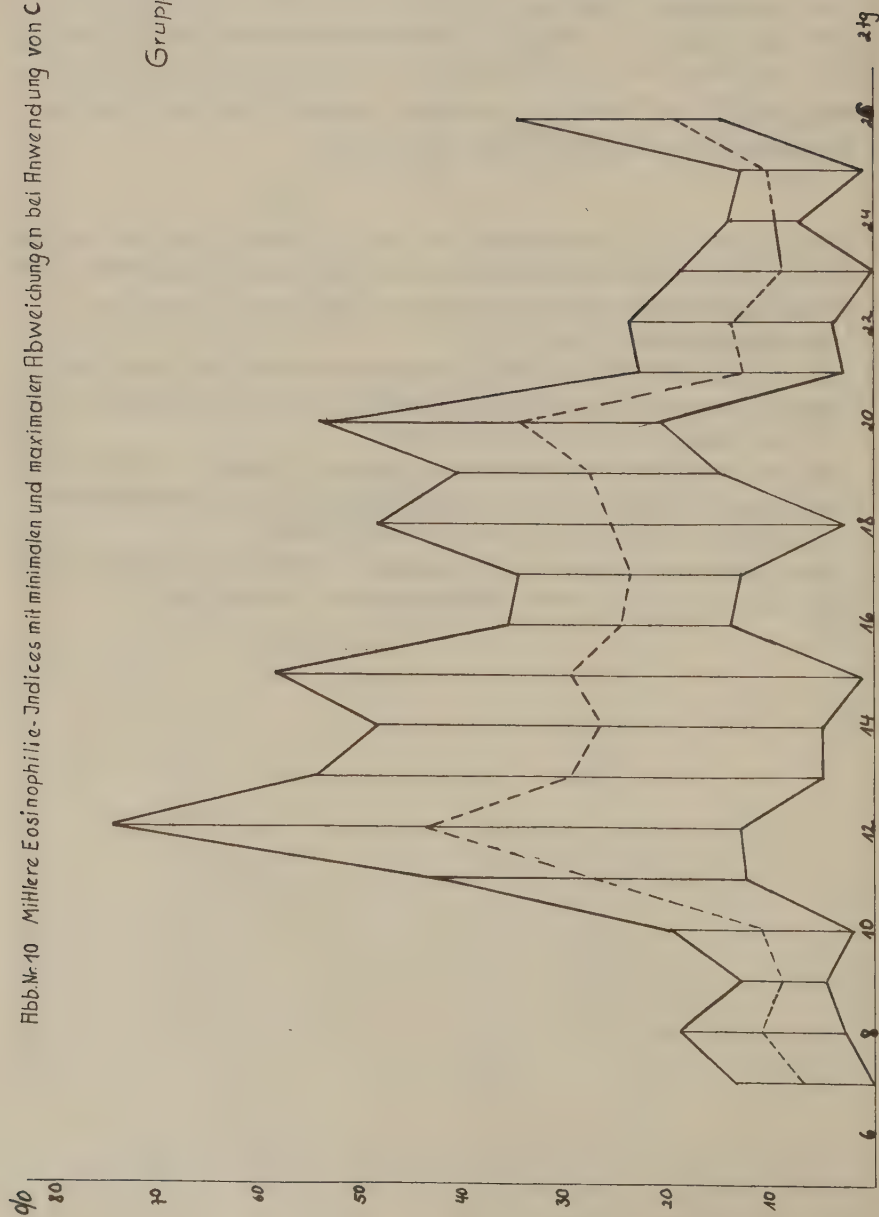


Abb. Nr. 11 Mittlere Pyknose Indices mit minimalen und maximalen Abweichungen bei Anwendung von CG 527

Gruppe III / IV

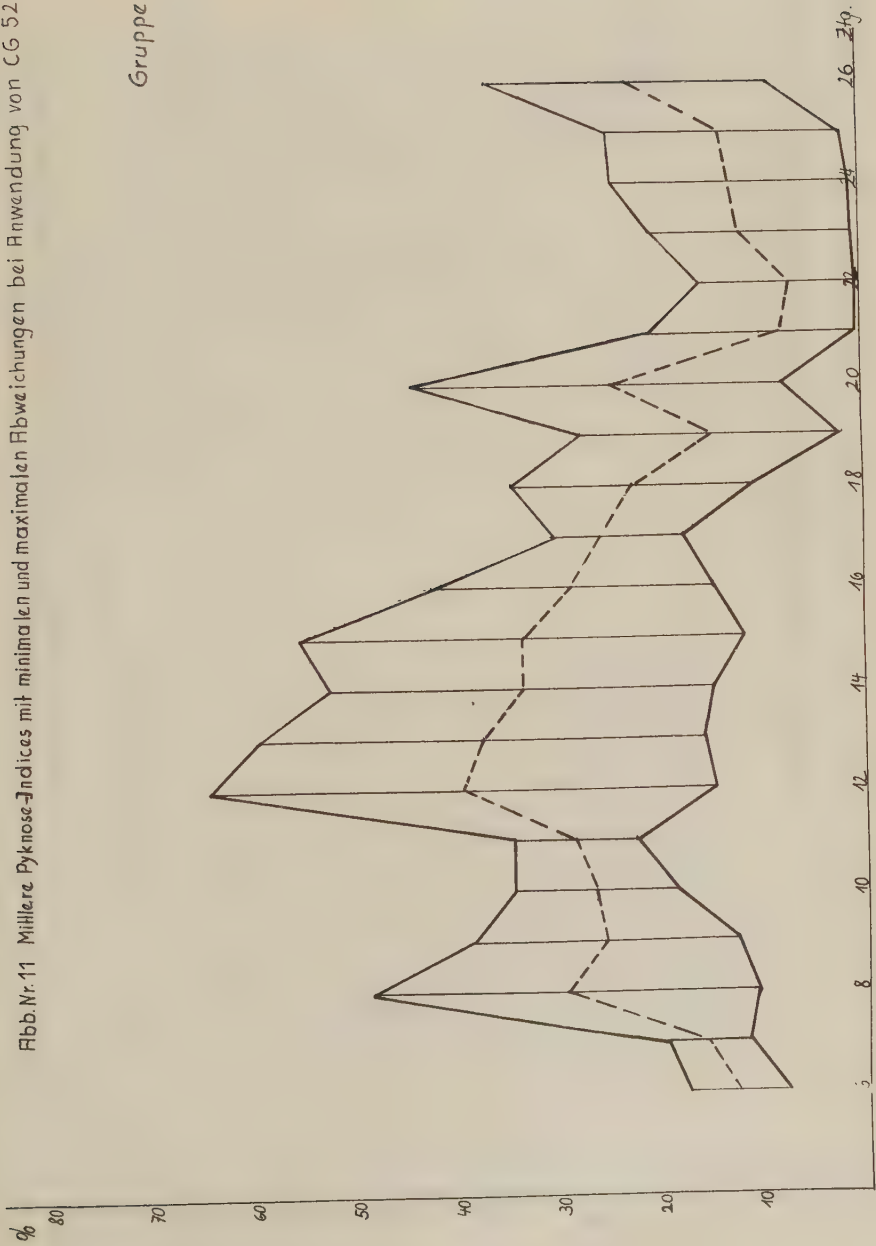


Abb. Nr. 12 Mittlere Eosinophilie-Indices bei Anwendung von CG 527
(nach neuen Kriterien)

Gruppe I/II

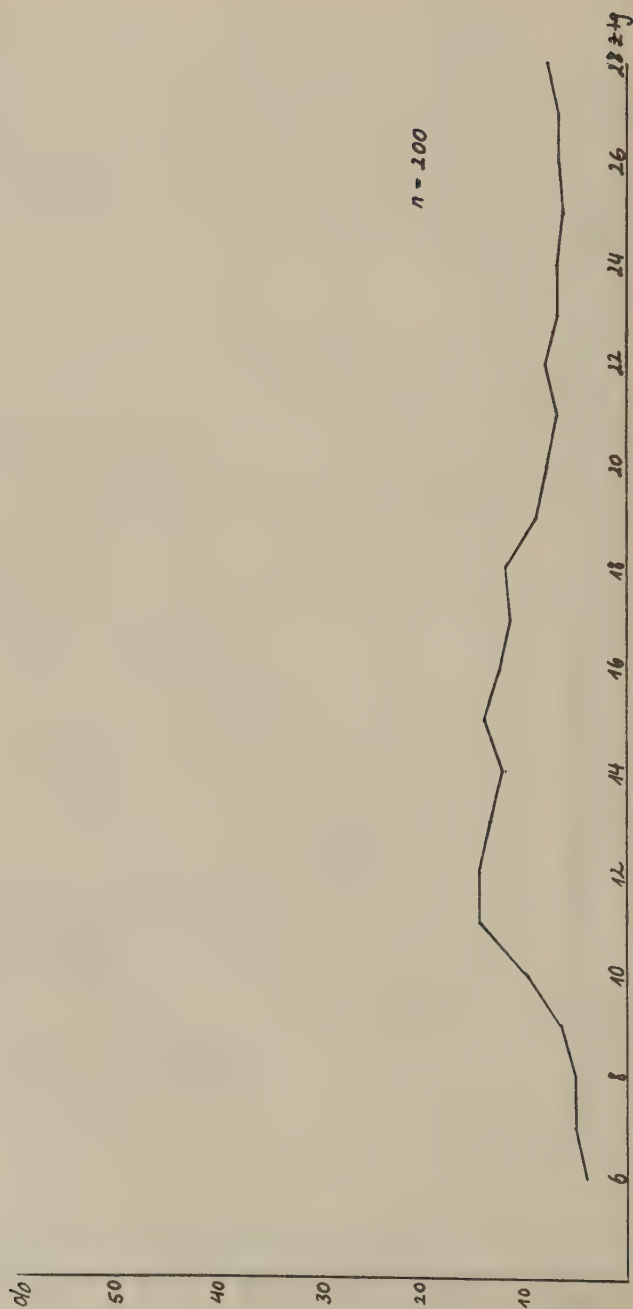
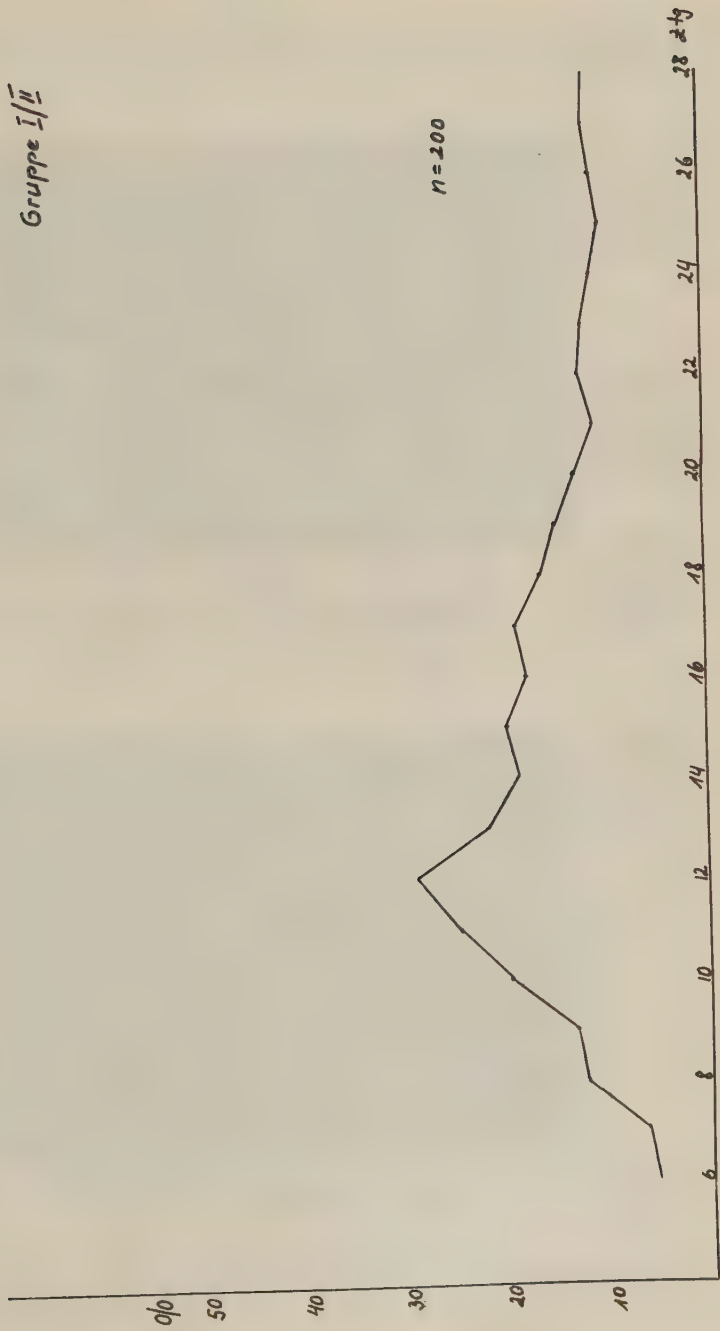


Abb. Nr. 13 Mittlere Pyknose-Indices bei Anwendung von CG 527
(nach neuen Kriterien)



Vaginalcytologische Bilder unter Einwirkung von CG 527

Abb.Nr.: 14/15

1.Fall
Abb.14a
Praep.N.
2237/69

Der cytologische Abstrich wurde am 13. Zyklus-
tag entnommen. Neben wenigen Superfizialzellen
mit pyknotischem Kern findet sich eine große An-
zahl von Intermediärzellen die größtenteils ge-
faltet, oder in Haufen liegen. Das Bild entspricht
nicht dem 13. Tag eines Normalzyklus.

2.Fall
Abb.14b
Praep.N.
834/69

Der Abstrich, ebenfalls am 13.Tag entnommen, zeigt
Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen und aus-
gebreitete große Intermediärzellen, es kommt
einem 13. normalen Zyklustag nahe.

3.Fall
Abb.15a
Praep.N.
1404/69

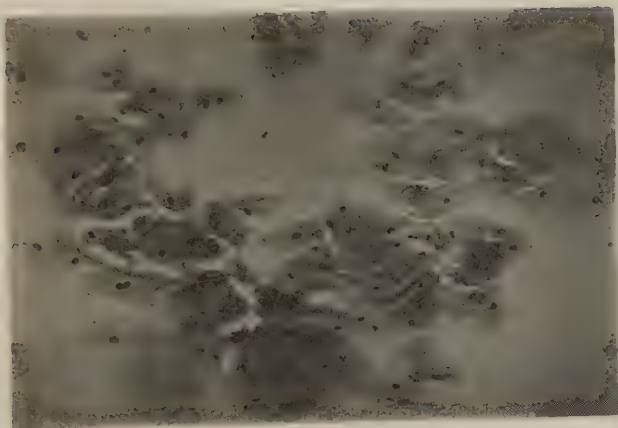
Das vaginalcytologische Bild vom 22. Zyklustag
läßt in der Chlormadinon-Phase eine gute gestagene
Umwandlung erkennen. Neben starker Haufenbildung
ist nur eine geringe Zahl von Superfizialzellen
und pyknotischen Kernen vorhanden.

4.Fall
Abb.15b
Praep.N.
1489/69

Am 26. Zyklustag zeigt das Zellbild eine mäßige
progestagene Umwandlung. Fehlende Haufenbildung
und das Auftreten von Superfizialzellen kennzeichnen
dieses Bild.

Abb.Nr. 14

a)

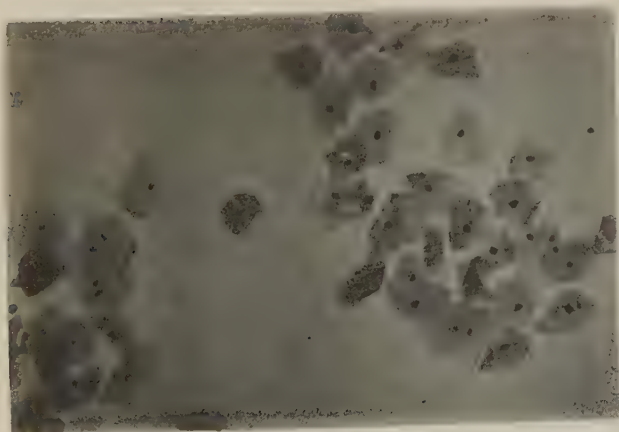


Präp.Nr. 2237/69

Zellbild im Zweiphasen-Hemmzyklus unter CG 527

13.Ztg.

b)

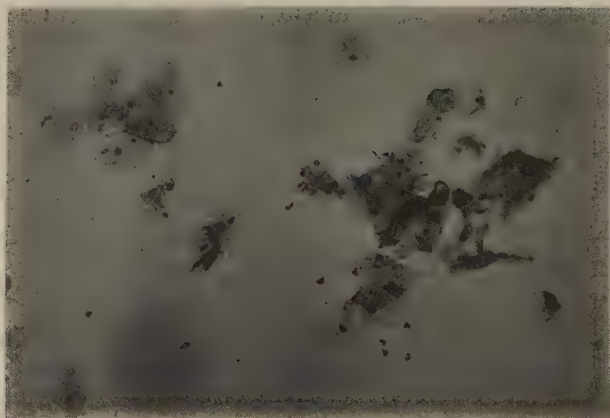


Präp.Nr. 834/69

Zellbild im Zweiphasen-Hemmzyklus unter CG 527

13.Ztg.

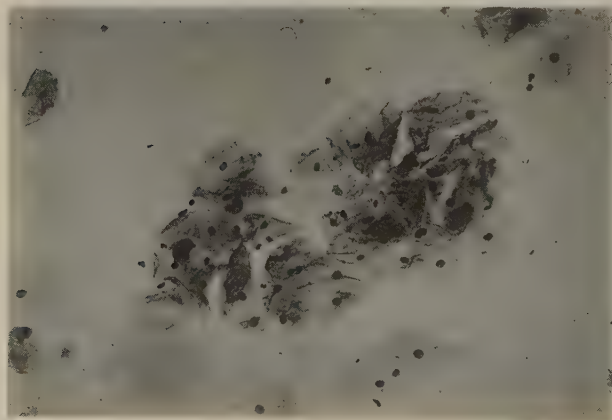
a)



Präp.Nr. 1404/69

Vaginalcytologisches Bild am 22. Ztg. in der Chlor-
madinon-Phase, gute gestagene Umwandlung

b)



Präp.Nr. 1489/69

Zellbild am 26. Tag eines Hemmzyklus unter CG 527,
mäßige progestagene Umwandlung.

Diskussion:

Beim Sequentialverfahren mit CG 527 wird durch eine über 11 Tage erfolgende Östrogenapplikation (Mestranol) die Funktionalis zyklusgerecht proliferiert.

Die mittlere Mitoserate liegt zwischen dem 8. und 10. Zyklustag bei 11,5 Mitosen, zwischen dem 10. und 15. Tag bei 4 Mitosen. Mit dem Einsetzen der Progestagen-Östrogenkombination am 16. Tag sinkt die Mitoserate langsam bis auf Werte unter 1 ab.

Die unterschiedliche Anzahl der Mitosen an den einzelnen Zyklustagen weist auf eine unterschiedliche Ansprechbarkeit des Gewebes auf die Hormone hin.

Bei den anovulatorischen Zyklen findet man ein Maximum der Mitosenzahl am 11./12. Tag mit 12 Mitosen. In der zweiten Hälfte sinken die Werte auf Null ab. Bis zum 13. Zyklustag ist das Endometrium meist zyklusgerecht proliferiert. Zwischen dem 14. und 17. Tag wird besonders bei Langzeitbehandlung eine mangelhafte Proliferation in einem großen Teil der Gewebeproben deutlich und bei einer geringen Anzahl eine glandulär-zystische Hyperplasie. Angedeutete basale Sekretvakuolen sind frühestens ab 17. Zyklustag zu finden. Die in der Östrogenphase aufgebaute Schleimhaut ist nach etwa fünf-tägiger Verabreichung der Progesteron-Östrogenkombination nur ungenügend transformiert. Nach mindestens 7-tägiger Behandlung läßt sich eine sekretorische Umwandlung nachweisen, aber ohne Drüsenschlängelung, Sägeblattformen und Spiralarterien. Die histologischen Endometriumbefunde zeigen wie bei Pettig, O.(5) und Meinen, G.(10) am Ende des Zyklus eine insgesamt mangelhaft sekretorische Umwandlung.

Bei der Auswertung der Scheidenabstrichpräparate erhält man eine starke Streubreite für die Eosinophilie- und Pyknose-Indices. Wahrscheinlich ist dies auf die unterschiedliche Reaktion des

Vaginalepithels auf eine orale Hormonzufuhr zurückzuführen.

Präparate von verschiedenen Patientinnen zeigen am selben Zyklustag Schwankungen zwischen 0% und 70%.

Im Vergleich zum Normalzyklus und den Ergebnissen mit monophasischen Ovulationshemmern zeigen die Ergebnisse mit CG 527 einen mittleren Verlauf.

Dieser Verlauf der Durchschnittswerte weist darauf hin, daß dieser Zweiphasen-Ovulationshemmer so auf den Zyklus einwirkt, daß eine dem physiologischen knapp angenäherte Proliferation resultiert.

Bei den vaginalcytologischen Untersuchungen läßt sich am Ende der Sequentialtherapie, d.h. nach 21 tägiger Behandlung, ein Vaginalzellbild mit ausgeprägter Gestagenwirkung bei gleichzeitig gutem Östrogeneffekt erkennen.

Etwa 1/3 der Abstriche weist jedoch eine überschießende Proliferation mit einem Pyknose-Index von 75% und einem Eosinophilie-Index von 52% auf.

In der zweiten Hälfte des Zyklus prägen sich Zellfältelungen und Haufenbildung erst gegen den 23. Tag hin aus. Die Zellumwandlung kommt also der einer prämenstruellen Phase des ovulatorischen Zyklus in diesem Punkte nicht gleich.

Zusammenfassung

In der 1. Frauenklinik der Universität München wurden 140 Frauen mit ovulatorischer- und 55 Frauen mit anovulatorischer Ovarialfunktion in 1494 Zyklen unter dem Einfluß eines Zweiphasenovulationshemmers beobachtet.

Die Dosierung betrug täglich 0,1 mg Mestranol über 21 Tage, ergänzt durch 2 mg Chlormadinonacetat vom 12. bis 21. Tablettentag. Die Untersuchungen zeigten folgende Ergebnisse:

80 Endometriumbiopsien ergaben bis zum 17. Zyklustag unterschiedlich hoch proliferierte Schleimhäute und ab 18. Zyklustag eine mangelhaft sekretorische Transformation des Endometriums.

In 67 Endometriumbiopsien bei ovulatorischer Ovarfunktion wurde in der ersten Zyklushälfte eine mittlere Mitoserate von 6 Mitosen nachgewiesen. Mit dem Einsetzen der Progestagen-Östrogenkombination sank die mittlere Mitoserate bis auf Werte unter 1 ab.

12 Endometriumbiopsien bei anovulatorischer Ovarfunktion zeigten vom 8. bis 15. Tag eine mittlere Mitoserate von 7,5 Mitosen und in der zweiten Zyklushälfte von weniger als 1.

Bei beiden Funktionszuständen war unter dem Einfluß der Östrogen-gestagenkombination demnach eine deutliche Hemmung der Mitosezahl festzustellen.

Bei 525 vaginalcytologischen Funktionsabstrichen wurde der Eosinophilie- und Pyknose-Index untersucht.

Am Ende der Mestranolphase ergab sich ein gut proliferiertes Zellbild, das dem eines präovulatorischen im Normalzyklus nicht ganz entsprach. Die Eosinophilie- und Pyknosewerte der Gruppe 1/2 stiegen gegen Zyklusmitte auf 52%, bzw. 75% an und fielen in der zweiten Hälfte langsam ab. Am 26. Tag wurden Eosinophiliewerte bis zu 34% und Pyknosewerte bis zu 42% gefunden. Die Eosinophilie- und Pyknosewerte der Gruppe 3/4 lagen im Gegensatz zu der vorausgehenden Gruppe niedriger, zeigten jedoch über den Zyklus verstreut mehrere steile Ausschläge. Ein Drittel der Abstriche wies im Durchschnitt eine Proliferation auf, die die entsprechenden Werte der Normalkurve übertraf. Behandlungen mit monophasischen Ovulationshemmern reduzierten bei der geschlechtsreifen Frau die Östrogenaktivität an den Erfolgsorganen weitgehend. Die Sequenztherapie garantierte dagegen in der ersten Phase eine ausreichende östrogene Stimulierung trotz der Hemmung der gonadotropen Funktion. Die Zweiphasentherapie zeigte am Endometrium einen zyklusähnlichen Aufbau, weshalb man sie als die für das Erfolgsorgan physiologischere Methode bezeichnen kann.

Literatur:

1. Ahrens, C. A. u. Prinz, G. : Mitosen im Endometrium
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 5, 475 (1957)
2. Baniecki, H. : Die Frage der Funktion im Schleimhautbild
des Uterus.
Virchow Arch. 299, 376 (1937)
3. Bickenbach, W. : Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron
Paulicovics, bei der Frau.
Zbl. Gynäk. 68, 156 (1944)
4. Breckwoldt, M., : Sequentialtherapie
Bettendorf, G. Zbl. Gynäk. 91, 1147 (1969)
5. Fettig, O., Kopecki, P. : Klinische und morphologische Untersuchungen
zur hormonalen Antikonzepion mit der
Sequentialmethode.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968)
6. Fettig, O., Hillemanns, H. G. : Erfahrungen in der Sequentialtherapie.
Kopecki, P. Zbl. Gynäk. 90, 1137 (1968)
7. Goldzieher, J., Martinez, The use of the sequential estrogen and
Manautou et al. progestin to inhibit fertility.
West. J. Surg. 71, 187 (1963)
8. Haller, J. : Beeinflussung der Ovulation durch Gestage-
ne.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 211, (1962)
9. Haller, J. : Ovulationshemmung durch Hormone.
Thieme-Verlag, Stuttgart, (1963)
10. Heinen, G. : Erfahrungen in der hormonalen Ovulations-
hemmung mit der Sequentialmethode.
Med. Welt, 44 (1969)
11. Herrmann, U. : Der heutige Stand der Behandlung mit
Gestagenen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 21, 537 (1961)
12. Hirschmann, F. u. : Der Bau der Uterusschleimhaut des ge-
Adler, L. schlechtsreifen Weibes mit besonderer Be-
rücksichtigung der Menstruation.
Mschr. Gebh. 27, 1 (1908)
13. Kaiser, R. : Hormonale Ovulationshemmung.
Dtsch. med. Wschr. 48, 2329 (1963)

14. Kaiser, R. Mehring, W.: Indikation für die "2-Phasenmethode" in der Gynäkologie.
Gebh.u.Frauenheilk. 26, 1559 (1966)
15. Marchand, F.: Beitrag zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Decidua.
Arch.Gynäk. 72 (1904)
16. Nassenbach, W.: Über die unzweckmäßige Anwendung von corpus luteum Hormon.
Dtsch.med.Wschr. 19, 513 (1941)
17. Oyen, M.H. : Klinische Erfahrungen über die Ovulationshemmung durch Gestagene.
Med.Klinik 39, 1679 (1961)
18. Oyen, M.H. Peeters, F.: Ovulationsunterdrückung durch Progestagene.
van Roy.
Gebh.u.Frauenheilk. 20, 1306 (1960)
19. Pincus, G.: Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle, Endokrinologie,
63, 816 (1958)
20. Pundel, J.P.: Acquisitones recentes en cytologie vaginale hormonale.
Masson et Cie. Paris (1957)
21. Richter, R.H.H.: Vergleichende klinische Untersuchungen mit oralen Kontrazeptiva.
Med.Welt 21/41 (1970)
22. Smolka, H. Soost, H.J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.
Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
23. Schmidt-Matthiesen: Das normale menschliche Endometrium.
Thieme Verlag, Stuttgart (1963)
24. Schmidt, H. Langner, A.: Zyklusgerechte Zweiphasen-Behandlung.
Kaiser, R.
MMW 42 (1970)
25. Schröder, R.: Anatomische Studien zur normalen und pathologischen Physiologie des menstruellen Zyklus.
Arch.Gynäk. 27, 104 (1915)
26. Winter, G.: Über Varianten des Endometriums.
Zbl.Gynäk. 143, 86 (1955)

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. J. Zander bedanken, da mir die Durchführung der Untersuchungen an seiner Klinik ermöglicht war. In gleicher Weise danke ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. R. Kaiser für die Überlassung des Themas und seine hilfreiche Unterstützung bei dessen Bearbeitung.

Weiterhin möchte ich ganz besonders Herrn Dr. med. H. Schmidt danken, der mir bei der Einarbeitung und bei vielen Problemen sehr behilflich war.

Lebenslauf

Am 14. März 1944 wurde ich in Freising/Obb. als 2tes Kind des Ofw.a.D. Josef Weichenmeier und seiner Ehefrau Anna, geb. Wimmer, geboren.

Nach Kriegsende kamen meine Eltern nach Unterglauheim, Kr. Dillingen/Donau. Hier besuchte ich die Grundschule 5 1/2 Jahre lang, anschließend das humanistische Privatschulwesen St. Paulusheim in Bruchsal/Bd.

Nach Ablegung der Reifeprüfung 1965 wurde ich zur Ableistung des Grundwehrdienstes in die Bundeswehr eingezogen.

Mit dem Sommersemester 1967 begann ich in München das Medizinstudium.

Im Dezember 1972 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

